Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge ENGERIX-B sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for ENGERIX-B.

ENGERIX-B [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)] injicerbar suspension til intramuskulær brug

Førstegangsgodkendelse i USA: 1989

--------------------------- SENESTE STORE ÆNDRINGER ------------------------- --

Advarsler og forholdsregler, Latex (5.1) - Fjernet XX/XXXX

--------------------------- INDIKATIONER OG BRUG----------------------------

ENGERIX-B er en vaccine, der er indiceret til immunisering mod infektion forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus. (1)

-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION----------------------

Til intramuskulær administration. (2, 2.2)

- Personer fra fødsel til 19 år: En serie på 3 doser (0,5 ml hver) på en 0-, 1-, 6-måneders tidsplan. (2.3)
- Personer på 20 år og derover: En serie på 3 doser (1 ml hver) på en 0-, 1-, 6-måneders tidsplan. (2.3)
- Voksne i hæmodialyse: En serie på 4 doser (2 ml hver) som en enkelt dosis på 2 ml eller som to doser på 1 ml med intervaller på 0, 1, 2 eller 6 måneder. (2.3)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER---------------------

ENGERIX-B er en steril suspension, der fås i følgende præparater:

- 0,5 ml (10 mcg) præfyldte sprøjter (3)
- 1 ml (20 mcg) enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter (3)

------------------------------ KONTRAINDIKATIONER ------------------------------

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis B-holdig vaccine eller over for en hvilken som helst bestanddel af ENGERIX-B, herunder gær. (4)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...

- Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder ENGERIX-B. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope. (5.1)
- Midlertidigt udsætte vaccination af spædbørn med en fødselsvægt på under 2.000 g født af mødre, der er HBsAg-negative (hepatitis B-overfladeantigen). (5.2)
- Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive ENGERIX-B, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af spædbarnets medicinske status og de potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. (5.3)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

De mest almindelige bivirkninger, der blev anmodet om, var ømhed på injektionsstedet (22%) og træthed (14%). (6,1%).

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

------------------------------ LÆGEMIDDELINTERAKTIONER--------------------------------

Bland ikke ENGERIX-B med andre vacciner eller produkter i samme sprøjte eller hætteglas. (7.1)

----------------------- BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER -----------------------

Antistofresponser er lavere hos personer over 60 år end hos yngre voksne. (8,5)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: XX/XXXX

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Forberedelse til administration
2.2 Administration
2.3 Anbefalet dosis og tidsplan
2.4 Alternative doseringsplaner
2,5 Boostervaccinationer
2.6 Kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Synkope
5.2 Spædbørn, der vejer mindre end 2.000 g ved fødslen
5.3 Apnø hos for tidligt fødte børn
5.4 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner
5.5 Moderat eller alvorlig akut sygdom
5.6 Ændret immunkompetence
5.7 Multipel sklerose
5.8 Begrænsninger af vacciners effektivitet
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Samtidig administration med vacciner og immunglobulin
7.2 Interferens med laboratorietests
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Effektivitet hos nyfødte
14.2 Effektivitet og immunogenicitet i specifikke populationer
14.3 Immunogenicitet hos nyfødte
14.4 Immunogenicitet hos børn og voksne
14.5 Udskiftelighed med andre hepatitis B-vacciner
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

ENGERIX-B er indiceret til immunisering mod infektion forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus.

Machine Translated by Google

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Til intramuskulær administration. Se afsnit 2.2 for subkutan administration hos personer med risiko for blødning.

2.1 Forberedelse til administration

Ryst godt før brug. ENGERIX-B er en homogen, uklar hvid suspension under grundig omrøring. Må ikke administreres, hvis det ser anderledes ud. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande er til stede, bør vaccinen ikke administreres.

For de fyldte sprøjter skal du fastgøre en steril nål og administrere intramuskulært.

Brug en steril nål og steril sprøjte til at trække vaccinedosis ud fra hætteglassene og administrere den intramuskulært. Det er ikke nødvendigt at skifte nål mellem at trække vaccinen fra et hætteglas og injicere den i en beholder, medmindre nålen er blevet beskadiget eller kontamineret. Brug en separat steril nål og sprøjte til hver person.

2.2 Administration

ENGERIX-B skal administreres ved intramuskulær injektion. Det foretrukne administrationssted er den anterolaterale del af låret for spædbørn under 1 år og deltoidmusklen hos ældre børn (hvis deltoidmuskel er stor nok til en intramuskulær injektion) og voksne.
ENGERIX-B bør ikke administreres i glutealregionen; sådanne injektioner kan resultere i suboptimal respons.

ENGERIX-B kan administreres subkutant til personer med risiko for blødning (f.eks. hæmofilipatienter). Det er dog kendt, at hepatitis B-vacciner, der administreres subkutant, resulterer i et lavere antistofrespons. Derudover er der observeret en øget forekomst af lokale reaktioner, herunder subkutane knuder, når andre aluminiumadsorberede vacciner er blevet administreret subkutant. Derfor bør subkutan administration kun anvendes til personer, der har risiko for blødning ved intramuskulære injektioner.

Dette produkt må ikke administreres intravenøst eller intradermalt.

2.3 Anbefalet dosis og tidsplan

Personer fra fødsel til 19 år

Primær immunisering af spædbørn (født af hepatitis B-overfladeantigen [HBsAg]-negative eller HBsAg-positive mødre), børn (fra fødsel til 10 år) og unge (i alderen 11 til 19 år) består af en serie på 3 doser (0,5 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema.

Personer på 20 år og derover

Primær immunisering for personer på 20 år og derover består af en serie på 3 doser (1 ml hver) givet på et 0-, 1- og 6-måneders skema.

Machine Translated by Google

~~Voksne i hæmodialyse~~

Primær immunisering består af en serie på 4 doser (2 ml hver) givet som en enkelt dosis på 2 ml eller to doser på 1 ml med 0, 1, 2 og 6 måneders mellemrum. Hos hæmodialysepatienter er antistofresponset lavere end hos raske personer, og beskyttelsen kan muligvis kun vare ved, så længe antistofniveauerne forbliver over 10 mIU/ml. Derfor bør behovet for boosterdoser vurderes ved årlig antistoftestning. En boosterdosis på 2 ml (som en enkelt dosis på 2 ml eller to doser på 1 ml) bør gives, når antistofniveauerne falder til under 10 mIU/ml.1 *[Se kliniske studier (14.2).]*

Tabel 1. Anbefalede doserings- og administrationsplaner

Gruppe Dosea		**Tidsplaner**
Spædbørn født af:		
HBsAg-negative mødre	0,5 ml	0, 1, 6 måneder
HBsAg-positive mødre[b]	0,5 ml	0, 1, 6 måneder
Børn:		
Fødsel gennem 10 år	0,5 ml	0, 1, 6 måneder
Unge:		
I alderen 11 til 19 år	0,5 ml	0, 1, 6 måneder
Voksne:		
20 år og ældre	1 ml	0, 1, 6 måneder
Voksne i hæmodialyse	2 ml	0, 1, 2, 6 måneder

HBsAg = Hepatitis B-overfladeantigen.

[a] 0,5 ml (10 mcg); 1 ml (20 mcg).

[b] Spædbørn født af HBsAg-positive mødre bør vaccineres og have hepatitis B-immunglobulin (HBIG) inden for 12 timer efter fødslen *[se Dosering og administration (2.6)].*

c Gives som en enkelt dosis på 2 ml eller som to doser på 1 ml.

2.4 Alternative doseringsplaner

Der findes alternative doserings- og administrationsplaner, som kan anvendes til specifikke populationer (f.eks. nyfødte født af hepatitis B-inficerede mødre, personer, der har eller for nylig har været eksponeret for virussen, og rejsende til højrisikoområder) (Tabel 2). For nogle af disse alternative skemaer anbefales en yderligere dosis ved 12 måneder for forlænget vedligeholdelse af beskyttende titere.

Machine Translated by Google

Tabel 2. Alternative doserings- og administrationsplaner

Gruppe Dosea		Tidsplaner
Spædbørn født af:		
HBsAg-positive mødreb	0,5 ml	0, 1, 2, 12 måneder
Børn:		
Fødsel gennem 10 år	0,5 ml	0, 1, 2, 12 måneder
Fra 5 til 10 år	0,5 ml	0, 12, 24 måneder
Unge:		
11 til 16 år 11 til 19 år 11 til 19 år Voksne:	0,5 ml 1 ml 1 ml	0, 12, 24 måneder 0, 1, 6 måneder 0, 1, 2, 12 måneder
20 år og ældre HBsAg =	1 ml	0, 1, 2, 12 måneder

Hepatitis B-overfladeantigen.

[en] 0,5 ml (10 mcg); 1 ml (20 mcg).

[b] Spædbørn født af HBsAg-positive mødre bør vaccineres og have hepatitis B-immunglobulin (HBIG) inden for 12 timer efter fødslen *[se Dosering og administration (2.6)].*

[c] Til børn og unge, for hvem en forlænget administrationsplan er acceptabel baseret på eksponeringsrisiko.

2,5 Boostervaccinationer

Når det er passende at administrere en boosterdosis, er ENGERIX-B-dosis 0,5 ml til børn på 10 år og derunder og 1 ml til personer på 11 år og derover. Studier har vist en betydelig stigning i antistoftitre efter boostervaccination med ENGERIX-B. Se afsnit 2.3 for information om boostervaccination til voksne i hæmodialyse.

2.6 Kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus

Personer med kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus (f.eks. nyfødte født af inficerede mødre, personer, der har oplevet perkutan eller permukosal eksponering for virussen) bør gives hepatitis B-immunglobulin (HBIG) ud over ENGERIX-B i overensstemmelse med anbefalingerne fra Den Rådgivende Komité for Immuniseringspraksis og med indlægssedlen til HBIG. ENGERIX-B kan gives i begge doseringsplaner (0, 1 og 6 måneder eller 0, 1, 2 og 12 måneder).

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

ENGERIX-B er en steril suspension, der fås i følgende præparater:

• 0,5 ml (10 mcg) præfyldte TIP-LOK-sprøjter

• 1 ml (20 mcg) enkeltdosishætteglas og præfyldte TIP-LOK-sprøjter

[Se Beskrivelse (11), Levering/ Opbevaring og håndtering (16).]

Machine Translated by Google

4 KONTRAINDIKATIONER

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis B-holdig vaccine eller over for en hvilken som helst komponent i ENGERIX-B, inklusive gær, er en kontraindikation for administration af ENGERIX-B *[se beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Synkope

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder ENGERIX-B. Synkope kan ledsages af forbigående neurologiske tegn såsom synsforstyrrelser, paræstesi og tonisk-kloniske lemmerbevægelser. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope.

5.2 Spædbørn, der vejer mindre end 2.000 g ved fødslen

Hepatitis B-vaccine bør udskydes for spædbørn med en fødselsvægt <2.000 g, hvis moderen er dokumenteret at være HBsAg-negativ på tidspunktet for spædbarnets fødsel. Vaccination kan påbegyndes ved en kronologisk alder på 1 måned eller ved udskrivelse fra hospitalet. Spædbørn født med en vægt på <2.000 g af HBsAg-positive mødre bør vaccineres og HBIG inden for 12 timer efter fødslen. Spædbørn født med en vægt på <2.000 g af mødre med ukendt HBsAg-status bør vaccineres og HBIG inden for 12 timer efter fødslen, hvis moderens HBsAg-status ikke kan bestemmes inden for de første 12 timer af livet. Fødselsdosis hos spædbørn født med en vægt på <2.000 g bør ikke tælles som den første dosis i vaccineserien, og den bør efterfølges af en fuld standardbehandling med 3 doser (i alt 4 doser).[2] *[Se Dosering og administration (2).]*

5.3 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, herunder ENGERIX-B, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en vurdering af spædbarnets medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination. For ENGERIX-B bør denne vurdering omfatte moderens hepatitis B-antigenstatus og den høje sandsynlighed for maternel overførsel af hepatitis B-virus til spædbørn født af mødre, der er HBsAg-positive, hvis vaccinationen forsinkes.

5.4 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

Før immunisering bør sundhedspersonalet gennemgå immuniseringshistorikken for mulig vaccinefølsomhed og tidligere vaccinationsrelaterede bivirkninger for at muliggøre en vurdering af fordele og risici. Adrenalin og andre passende midler, der anvendes til kontrol af umiddelbare allergiske reaktioner, skal være umiddelbart tilgængelige, hvis der opstår en akut anafylaktisk reaktion. *[Se Kontraindikationer (4).]*

Machine Translated by Google

5.5 Moderat eller alvorlig akut sygdom

For at undgå diagnostisk forvirring mellem manifestationer af en akut sygdom og mulige vaccinebivirkninger, bør vaccination med ENGERIX-B udskydes hos personer med moderat eller svær akut febersygdom, medmindre de er i umiddelbar risiko for hepatitis B-infektion (f.eks. spædbørn født af HBsAg-positive mødre).

5.6 Ændret immunkompetence

Immunkompromitterede personer kan have et nedsat immunrespons på ENGERIX-B, herunder personer, der får immunsuppressiv behandling.

5.7 Multipel sklerose

Resultater fra 2 kliniske studier indikerer, at der ikke er nogen sammenhæng mellem hepatitis B-vaccination og udvikling af multipel sklerose,3 og at vaccination med hepatitis B-vaccine ikke synes at øge den kortsigtede risiko for tilbagefald af multipel sklerose.4

5,8 Begrænsninger af vaccineeffektivitet

Hepatitis B har en lang inkubationsperiode. ENGERIX-B forhindrer muligvis ikke hepatitis B-infektion hos personer, der havde en uopdaget hepatitis B-infektion på tidspunktet for vaccineadministration.
Derudover forhindrer det muligvis ikke infektion hos personer, der ikke opnår beskyttende antistoftitre.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

De hyppigst anmodede bivirkninger var ømhed på injektionsstedet (22%) og træthed (14%).

I 36 kliniske studier blev i alt 13.495 doser ENGERIX-B administreret til 5.071 raske voksne og børn, der oprindeligt var seronegative for hepatitis B-markører, og raske nyfødte. Alle forsøgspersoner blev overvåget i 4 dage efter administration. Hyppigheden af bivirkninger faldt med successive doser ENGERIX-B.

Ved hjælp af en symptomtjekliste var de hyppigst rapporterede bivirkninger ømhed på injektionsstedet (22%) og træthed (14%). Andre reaktioner er anført nedenfor. Forælder eller værge udfyldte formularer for børn og nyfødte. Neonataltjeklisten omfattede ikke hovedpine, træthed eller svimmelhed.

Incidens 1% til 10% af injektionerne

Nervesystemet: Svimmelhed, hovedpine.

Machine Translated by Google

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Feber (>37,5 °C), erytem på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet.

Incidens <1% af injektioner

Infektioner og parasitære sygdomme: Sygdomme i de øvre luftveje.

Blod- og lymfesystemsygdomme: Lymfadenopati.

Metabolisme- og ernæringsforstyrrelser: Anoreksi.

Psykiske lidelser: Agitation, søvnløshed.

Nervesystemet: Søvnighed, prikken.

Vaskulære lidelser: Rødmen, hypotension.

Mave-tarmlidelser: Mavesmerter/kramper, forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning.

Hud- og subkutane vævslidelser: Erytem, petekkier, kløe, udslæt, svedtendens, urticaria.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme: Ledsmerter, rygsmerter, muskelsmerter, smerter/stivhed i arm, skulder eller nakke.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Kulderystelser, influenzalignende symptomer, ekkymose på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, irritabilitet, utilpashed, svaghed.

I et klinisk forsøg modtog 416 voksne med type 2-diabetes og 258 kontrolpersoner uden type 2-diabetes, som var seronegative for hepatitis B-markører, mindst én dosis ENGERIX-B. Forsøgspersonerne blev overvåget for oplyste bivirkninger i 4 dage efter hver vaccination. De hyppigst rapporterede bivirkninger i hele studiepopulationen var smerter på injektionsstedet (rapporteret hos 39 % af diabetespatienter og 45 % af kontrolpersonerne) og træthed (rapporteret hos 29 % af diabetespatienter og 27 % af kontrolpersonerne). Alvorlige bivirkninger blev overvåget i 30 dage efter den sidste vaccination. Alvorlige bivirkninger (SAE'er) forekom hos 3,8 % af diabetespatienter og 1,6 % af kontrolpersonerne. Ingen SAE'er blev vurderet til at være relateret til ENGERIX-B.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under brug af ENGERIX-B efter godkendelse. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccinen.

Infektioner og angreb

Herpes zoster, meningitis.

Machine Translated by Google

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Trombocytopeni.

Immunsystemets lidelser

Allergisk reaktion, anafylaktoid reaktion, anafylaksi. Et tilsyneladende overfølsomhedssyndrom (serumsygelignende) med forsinket indtræden er blevet rapporteret dage til uger efter vaccination, herunder: ledsmerter/gigt (normalt forbigående), feber og dermatologiske reaktioner såsom urticaria, erythema multiforme, ekkymoser og erythema nodosum.

Nervesystemets lidelser

Encefalitis; encefalopati; migræne; multipel sklerose; neuritis; neuropati inklusive hypæstesi, paræstesi, Guillain-Barré syndrom og Bells parese; optisk neuritis; lammelse; parese; anfald; synkope; transversal myelitis.

Øjenlidelser

Konjunktivitis, keratitis, synsforstyrrelser.

Øre- og labyrintlidelser

Ørepine, tinnitus, svimmelhed.

Hjertesygdomme

Hjertebanken, takykardi.

Vaskulære lidelser

Vaskulitis.

Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser

Apnø, bronkospasme inklusive astmalignende symptomer.

Mave-tarmlidelser

Dyspepsi.

Hud- og subkutane vævslidelser

Alopeci, angioødem, eksem, erythema multiforme inklusive Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, lichen planus, purpura.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme

Gigt, muskelsvaghed.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Reaktion på injektionsstedet.

Machine Translated by Google

Undersøgelser

Unormale leverfunktionstests.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig administration med vacciner og immunglobulin

ENGERIX-B kan administreres samtidig med immunglobulin.

Når samtidig administration af andre vacciner eller immunglobulin er nødvendig, skal de gives med forskellige sprøjter og på forskellige injektionssteder. Bland ikke ENGERIX-B med andre vacciner eller produkter i samme sprøjte eller hætteglas.

7.2 Interferens med laboratorietests

HBsAg udvundet fra hepatitis B-vacciner er blevet forbigående påvist i blodprøver efter vaccination. Serum-HBsAg-påvisning har muligvis ikke diagnostisk værdi inden for 28 dage efter modtagelse af en hepatitis B-vaccine, inklusive ENGERIX-B.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af ENGERIX-B hos gravide kvinder i USA. Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for større fødselsdefekter og abort hos kvinder, der fik ENGERIX-B under graviditet *(se Data).*

Der er ingen dyreforsøg med ENGERIX-B til at informere om brug under graviditet. Et udviklingstoksicitetsstudie blev udført på hunrotter, der fik administreret en vaccine med den samme hepatitis B-overfladeantigenkomponent og mængde som ENGERIX-B før parring og under drægtighedsperioden (0,2 ml ved hver lejlighed). Dette studie viste ingen bivirkninger på fosterets eller fosterudviklingens udvikling før fravænning *(se Data).*

Data

Humane data: I en evaluering af kliniske forsøg med ENGERIX-B før og efter godkendelse fik 58 gravide kvinder utilsigtet administreret ENGERIX-B efter deres sidste menstruation. Efter eksklusion af planlagte aborter (n = 6), dem med ukendt udfald (n = 3), dem med eksponering i tredje trimester (n = 1) og dem med ukendt eksponeringstidspunkt (n = 22) var der 26 graviditeter med kendte udfald med eksponering i første eller andet trimester. Abort blev rapporteret i 11,5 % af graviditeterne med eksponering før 20 ugers graviditet (3/26), og større fødselsdefekter blev rapporteret hos 0 % (0/23) af levendefødte kvinder.

Machine Translated by Google

med eksponering i løbet af første eller andet trimester. Forekomsten af spontan abort og større fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

Der blev ikke udført et graviditetsregister for ENGERIX-B. TWINRIX [Hepatitis A & Hepatitis B (Rekombinant) Vaccine] er en bivalent vaccine, der indeholder den samme hepatitis B-overfladeantigenkomponent og -mængde som anvendt i ENGERIX-B. Derfor er kliniske data indsamlet med TWINRIX relevante for ENGERIX-B. Et register over graviditetseksponering blev vedligeholdt for TWINRIX fra 2001 til 2015. Registret inkluderede prospektivt 245 kvinder, der fik en dosis TWINRIX under graviditet eller inden for 28 dage før undfangelsen. Efter eksklusion af provokerede aborter (n = 6, inklusive en af et foster med medfødte misdannelser), dem, der ikke blev fulgt op (n = 142), dem med eksponering i tredje trimester (n = 1) og dem med et ukendt eksponeringstidspunkt (n = 9), var der 87 graviditeter med kendte udfald med eksponering inden for 28 dage før undfangelsen eller i første eller andet trimester. Abort blev rapporteret i 9,6% af graviditeter med eksponering for TWINRIX før 20. graviditetsuge (8/83).

Alvorlige fødselsdefekter blev rapporteret hos 3,8% af levendefødte spædbørn, hvis mødre var blevet eksponeret inden for 28 dage før undfangelsen eller i løbet af første eller andet trimester (3/80). Forekomsten af spontan abort og alvorlige fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

Dyredata: I et studie af udviklingstoksicitet fik hunrotter administreret TWINRIX, som indeholder den samme hepatitis B-overfladeantigenkomponent og -mængde som ENGERIX-B, ved intramuskulær injektion på dag 30 før parring og på drægtighedsdag 6, 8, 11 og 15. Den samlede dosis var 0,2 ml (opdelt) ved hver lejlighed (en enkelt dosis til mennesker er 1 ml). Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på udviklingen før fravænning op til postnatal dag 25. Der var ingen føtale misdannelser eller variationer.

8.2 Amning

Risikooversigt

Der er ingen information om tilstedeværelsen af ENGERIX-B i modermælk, virkningerne på det ammede barn eller virkningerne på mælkeproduktionen. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for ENGERIX-B og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra ENGERIX-B eller fra den underliggende moderens tilstand. For forebyggende vacciner er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

ENGERIX-Bs sikkerhed og effektivitet er blevet fastslået i alle pædiatriske aldersgrupper.
Maternalt overførte antistoffer interfererer ikke med det aktive immunrespons på vaccinen. *[Se Bivirkninger (6), Kliniske studier (14.1, 14.3, 14.4).]*

Tidspunktet for den første dosis til spædbørn, der vejer mindre end 2.000 g ved fødslen, afhænger af moderens HBsAg-status. *[Se Advarsler og forholdsregler (5.2).]*

Machine Translated by Google

8,5 Geriatrisk brug

Kliniske studier af ENGERIX-B anvendt til godkendelse omfattede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner.
Senere studier har imidlertid vist, at man kan forvente et nedsat antistofrespons og serobeskyttende niveauer hos personer over 60 år.5 *[Se kliniske studier (14.2).]*

11 BESKRIVELSE

ENGERIX-B [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)] er en steril suspension af ikke-infektiøs HBsAg til intramuskulær administration. Den indeholder oprenset overfladeantigen fra virussen, der er opnået ved dyrkning af genetisk modificerede *Saccharomyces cerevisiae* -celler, som bærer overfladeantigengenet fra hepatitis B-virus. Det HBsAg, der udtrykkes i cellerne, oprenses ved flere fysisk-kemiske trin og formuleres som en suspension af antigenet adsorberet på aluminiumhydroxid. De procedurer, der anvendes til at fremstille ENGERIX-B, resulterer i et produkt, der indeholder højst 5% gærprotein.

Hver 0,5 ml dosis til børn/ungdom indeholder 10 mcg HBsAg adsorberet på 0,25 mg aluminium som aluminiumhydroxid.

Hver dosis på 1 ml til voksne indeholder 20 mcg HBsAg adsorberet på 0,5 mg aluminium som aluminiumhydroxid.

ENGERIX-B indeholder følgende hjælpestoffer: Natriumklorid (8 mg/ml) og fosfatbuffere (dinatriumphosphatdihydrat, 0,9 mg/ml; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, 0,7 mg/ml).

ENGERIX-B fås i hætteglas (kun til voksne) og præfyldte sprøjter. Spidshætten og gummiproppen på den præfyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex. Hætteglassets propper er ikke lavet med naturgummilatex.

ENGERIX-B er formuleret uden konserveringsmidler.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Infektion med hepatitis B-virus kan have alvorlige konsekvenser, herunder akut massiv levernekrose og kronisk aktiv hepatitis. Kronisk inficerede personer har øget risiko for cirrose og hepatocellulært karcinom.

Antistofkoncentrationer på ÿ10 mIU/ml mod HBsAg anses for at give beskyttelse mod hepatitis B-virusinfektion.

[1] Serokonversion er defineret som antistoftitre ÿ1 mIU/ml.

Machine Translated by Google

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

ENGERIX-B er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for nedsat fertilitet hos hanrotter. Vaccination af hunrotter med TWINRIX, som indeholder den samme HBsAg-komponent og mængde som ENGERIX-B, havde ingen effekt på fertiliteten. *[Se Anvendelse i specifikke populationer (8.1).]*

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Effektivitet hos nyfødte

Beskyttende effekt med ENGERIX-B er blevet påvist i et klinisk forsøg med nyfødte med høj risiko for hepatitis B-infektion.6,7 58 nyfødte født af mødre, der både var HBsAg-positive og hepatitis B "e"-antigen (HBeAg)-positive, fik ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) ved 0, 1 og 2 måneder uden samtidig hepatitis B-immunglobulin.
(HBIG). To spædbørn blev kroniske bærere i den 12-måneders opfølgningsperiode efter den første vaccination. Under antagelse af en forventet bærerrate på 70 % var den beskyttende effektrate mod den kroniske bærertilstand i løbet af de første 12 måneder af livet 95 %.

14.2 Effektivitet og immunogenicitet i specifikke populationer

Homoseksuelle mænd

ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) givet ved 0, 1 og 6 måneder blev evalueret hos homoseksuelle mænd.
i alderen 16 til 59 år. Fire ud af 244 forsøgspersoner blev smittet med hepatitis B i perioden før afslutningen af 3-dosis-immuniseringsprogrammet. Ingen yderligere forsøgspersoner blev smittet i løbet af den 18 måneder lange opfølgningsperiode efter afslutningen af immuniseringsforløbet.

Voksne med kronisk hepatitis C

I et klinisk forsøg med 67 voksne i alderen 25 til 67 år med kronisk hepatitis C, blev ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) blev givet ved 0, 1 og 6 måneder. Af de forsøgspersoner, der blev vurderet ved 7. måned (n = 31), responderede 100 % med serobeskyttende titere. Den geometriske gennemsnitlige antistoftiter (GMT) var 1.260 mIU/ml (95 % konfidensinterval [CI]: 709, 2.237).

Voksne i hæmodialyse

Hæmodialysepatienter, der får hepatitis B-vacciner, reagerer med lavere titere, som forbliver på beskyttende niveauer i kortere varighed end hos normale forsøgspersoner. I et klinisk forsøg med 56 voksne, der havde været i hæmodialyse i en gennemsnitlig periode på 56 måneder, blev ENGERIX-B (40 mcg/2 ml givet som to doser på 1 ml) givet ved 0, 1, 2 og 6 måneder. To måneder efter den fjerde dosis havde 67 % (29/43) af patienterne serobeskyttende antistofniveauer (ÿ10 mIU/ml), og GMT blandt serokonvertere var 93 mIU/ml.

Machine Translated by Google

Voksne med type 2-diabetes mellitus

I et beskrivende studie blev 674 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes (diagnosticeret inden for de foregående 5 år) eller uden type 2-diabetes inkluderet og stratificeret efter alder og kropsmasseindeks (BMI). Per-protocol immunogenicitetskohorten omfattede 378 diabetiske forsøgspersoner og 189 matchede kontrolpersoner, der fik ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) efter 0, 1 og 6 måneder. Blandt disse forsøgspersoner var gennemsnitsalderen 54 år (interval: 20 til 82 år); gennemsnitlig BMI var 32 kg/m2 (interval: 17 til 64 kg/m2); 51 % var mænd; 88 % var hvide, 3 % var amerikanske indianere eller alaskanske indfødte, 3 % var sorte, 2 % var asiater, 4 % var af andre racegrupper; 2 % var latinamerikanere eller latinoer.

Den samlede seroprotektionsrate (1 måned efter den tredje dosis) var 75 % (95 % CI: 71, 80) hos patienter med diabetes og 82 % (95 % CI: 76, 87) hos kontrolpersoner. Seroprotektionsraterne hos personer med diabetes i alderen 20 til 39 år, 40 til 49 år, 50 til 59 år og mindst 60 år var henholdsvis 89 %, 81 %, 83 % og 58 %. Seroprotektionsraterne hos personer uden diabetes i disse samme aldersgrupper var henholdsvis 100 %, 86 %, 82 % og 70 %. Personer med diabetes og et BMI på mindst 30 kg/m2 havde en seroprotektionsrate på 72 % sammenlignet med 80 % hos diabetiske personer med lavere BMI'er. Hos kontrolpersoner var seroprotektionsraterne 82 % hos dem med et BMI på mindst 30 kg/m2 og 83 % hos dem med lavere BMI'er.

14.3 Immunogenicitet hos nyfødte

I kliniske studier fik nyfødte ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) i alderen 0, 1 og 6 måneder eller i alderen 0, 1 og 2 måneder. Immunresponset på vaccination blev evalueret i sera opnået 1 måned efter den tredje dosis ENGERIX-B.

Blandt spædbørn, der fik ENGERIX-B i alderen 0, 1 og 6 måneder, var 100 % af de evaluerbare forsøgspersoner (n = 52) serokonverterede inden måned 7. GMT var 713 mIU/ml. Af disse havde 97% seroprotektive niveauer (ÿ10 mIU/ml).

Blandt spædbørn (n = 381), der blev indskrevet i gruppen for at modtage ENGERIX-B i alderen 0, 1 og 2 måneder, havde 96 % serobeskyttende niveauer (ÿ10 mIU/ml) inden måned 4. GMT blandt serokonverterere (n = 311) (antistoftiter ÿ1 mIU/ml) var 210 mIU/ml. En delmængde af disse børn fik en fjerde dosis ENGERIX-B i alderen 12 måneder. En måned efter denne dosis havde serokonverterere (n = 126) en GMT på 2.941 mIU/ml.

14.4 Immunogenicitet hos børn og voksne

Personer i alderen 6 måneder til 10 år

I kliniske forsøg fik børn (N = 242) i alderen 6 måneder til 10 år ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) ved 0, 1 og 6 måneder. En til 2 måneder efter den tredje dosis var seroprotektionsraten 98 %, og GMT for serokonvertere var 4.023 mIU/ml.

Personer i alderen 5 til 16 år

I et separat klinisk forsøg med både børn og unge i alderen 5 til 16 år blev ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) administreret ved 0, 1 og 6 måneder (n = 181) eller 0, 12 og ...

Machine Translated by Google

24 måneder (n = 161). Umiddelbart før den tredje vaccinedosis blev seroprotektion opnået hos 92,3 % af de forsøgspersoner, der blev vaccineret i 0-, 1- og 6-måneders skemaet, og hos 88,8 % af forsøgspersonerne i 0-, 12- og 24-måneders skemaet (GMT: henholdsvis 118 mIU/ml versus 162 mIU/ml, *P* = 0,18). En måned efter den tredje dosis blev seroprotektion opnået hos 99,5 % af de børn, der blev vaccineret i 0-, 1- og 6-måneders skemaet, sammenlignet med 98,1 % af dem, der blev vaccineret i 0-, 12- og 24-måneders skemaet. GMT'erne var højere *(P* = 0,02) for børn, der fik vaccinen i 0-, 1- og 6-måneders skemaet, sammenlignet med dem i 0-, 12- og 24-måneders skemaet (henholdsvis 5.687 mIU/ml versus 3.159 mIU/ml).

Personer i alderen 11 til 19 år

I kliniske forsøg med raske unge forsøgspersoner i alderen 11 til 19 år blev ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) givet ved 0, 1 og 6 måneder gav en seroprotektionsrate på 97 % ved 8 måneder (n = 119) med en GMT på 1.989 mIU/ml (n = 118, 95 % CI: 1.318, 3.020). Immunisering med ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) ved 0, 1 og 6 måneder gav en seroprotektionsrate på 99 % ved 8 måneder (n = 122) med en GMT på 7.672 mIU/ml (n = 122, 95 % CI: 5.248, 10.965).

Personer i alderen 16 til 65 år

Kliniske forsøg med raske voksne og unge forsøgspersoner (i alderen 16 til 65 år) har vist, at seroprotektionsraten (antistoftitre ÿ10 mIU/ml) for alle individer var 79 % ved måned 6 (5 måneder efter anden dosis) og 96 % ved måned 7 (1 måned efter tredje dosis) efter et forløb med 3 doser ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) givet ved måned 0, 1 og 6.

En alternativ 3-dosisplan (20 mcg/1 ml givet ved 0, 1 og 2 måneder) designet til bestemte populationer (f.eks. personer, der har eller for nylig har været eksponeret for virussen, og rejsende til højrisikoområder) blev også evalueret. Ved 3. måned (1 måned efter tredje dosis) var 99 % af alle personer serobeskyttede og forblev beskyttede til og med 12. måned. I den alternative plan producerede en fjerde dosis ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) ved 12 måneder en GMT på 9.163 mIU/ml ved 13. måned (1 måned efter fjerde dosis) (n = 373).

Personer på 40 år og ældre

Blandt forsøgspersoner i alderen 40 år og derover, der fik ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) ved 0, 1 og 6 måneder, var seroprotektionsraten 1 måned efter den tredje dosis 88 %, og GMT for serokonvertere var 610 mIU/ml (n = 50). Hos voksne over 40 år producerede ENGERIX-B anti-HBsAg-antistoftitre, der var lavere end hos yngre voksne.

14.5 Udskiftelighed med andre hepatitis B-vacciner

Et kontrolleret studie (N = 48) viste, at gennemførelse af et immuniseringsforløb med 1 dosis ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) i måned 6 efter 2 doser RECOMBIVAX HB [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)] (10 mcg) i måned 0 og 1 gav en lignende GMT (4.077 mIU/ml) som immunisering med 3 doser RECOMBIVAX HB (10 mcg) i måned 0, 1,

Machine Translated by Google

og 6 (GMT: 2.654 mIU/ml). ENGERIX-B kan således bruges til at fuldføre et vaccinationsforløb påbegyndt med RECOMBIVAX HB.[8]

15 REFERENCER

1. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse. Hepatitis B. I: Atkinson W, Wolfe C, Humiston S, Nelson R, red. *Epidemiologi og forebyggelse af vaccineforebyggelige sygdomme.* 6. udg. Atlanta, GA: Folkesundhedsfonden; 2000:207-229.

2. Centers for Disease Control and Prevention. En omfattende immuniseringsstrategi for at eliminere transmission af hepatitis B-virusinfektion i USA. Anbefalinger fra Det Rådgivende Udvalg for Immuniseringspraksis (ACIP). Del 1: Immunisering af spædbørn, børn og unge, *MMWR.* 2005;54(RR-16):1-23.

3. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA m.fl. Hepatitis B-vaccination og risikoen for multipel hepatitis sklerose. *N Engl J Med.* 2001;344(5):327-332.

4. Confavreux C, Suissa S, Saddier P m.fl. Vaccination og risikoen for tilbagefald hos multiple sklerose. *N Engl J Med.* 2001-344(5):319-326.

5. Centers for Disease Control and Prevention. En omfattende immuniseringsstrategi for at eliminere transmission af hepatitis B-virusinfektion i USA. Anbefalinger fra Det Rådgivende Udvalg for Immuniseringspraksis (ACIP). Del 2: Immunisering af Voksne, *MMWR.* 2006;55(RR-16):1-25.

6. André FE, Safary A. Klinisk erfaring med en hepatitis B-vaccine udvundet af gær. I: Zuckerman AJ, red. *Viral hepatitis og leversygdom.* New York, NY: Alan R Liss, Inc.; 1988:1025-1030.

7. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W m.fl. Beskyttende effekt af en rekombinant DNA-hepatitis B-vaccine hos nyfødte af HBe-antigen-positive mødre. *JAMA.* 1989;261(22):3278-3281.

8. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluering af at starte et hepatitis B-vaccinationsprogram med én vaccine og afslutte det med en anden. *Vaccine.* 1991;9(11):807-809.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

ENGERIX-B (konserveringsmiddelfri formulering) fås i præfyldte TIP-LOK engangssprøjter (Luer Lock-sprøjter) pakket uden nåle (pædiatriske/ungdoms- og voksendoser) og enkeltdosishætteglas (kun voksendosis). TIP-LOK-sprøjter skal bruges med Luer Lock-kompatible nåle. Spidshætten og gummistemplet på den præfyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex. Hætteglassets propper er ikke lavet af naturgummilatex.

10 mcg/0,5 ml dosis til børn/ungdom

NDC 58160-820-43 Sprøjte i pakke med 10 stk.: NDC 58160-820-52

Machine Translated by Google

20 mcg/ml voksen dosis

NDC 58160-821-01 Hætteglas i pakke med 10: NDC 58160-821-11

NDC 58160-821-43 Sprøjte i pakke med 10: NDC 58160-821-52

Opbevares køligt mellem 2 og 8 °C (36 og 46 °F). Må ikke fryses; kasseres, hvis produktet har været frosset. Må ikke fortyndes før administration.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

- Informer vaccinerede og forældre eller værger om de potentielle fordele og risici ved immunisering med ENGERIX-B.
- Understreg, når du informerer vaccinemodtagere og forældre eller værger om potentielle bivirkninger, at ENGERIX-B indeholder ikke-infektiøst oprenset HBsAg og ikke kan forårsage hepatitis B-infektion.
- Instruer vaccinerede og forældre eller værger i at rapportere eventuelle bivirkninger til deres sundhedsudbyder.
- Giv vaccinerede og forældre eller værger de vaccineinformationserklæringer, som ifølge National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986 skal gives før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

ENGERIX-B, TWINRIX og TIP-LOK er varemærker, der ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen. Det andet anførte mærke er et varemærke, der ejes af eller er licenseret til den respektive ejer, og det ejes ikke af eller er licenseret til GSK-koncernen. Producenten af dette mærke er ikke tilknyttet og støtter ikke GSK-koncernen eller dens produkter.

GSK

Fremstillet af **GlaxoSmithKline Biologicals**
Rixensart, Belgien, amerikansk licens nr. 1617
Distribueret af **GlaxoSmithKline**
Durham, NC 27701

©202X GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

ENG:XXPI